

# ДІАГНОСТИКА ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЗА ПОКАЗНИКАМИ КОНДЕНСАТУ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ

Т.М. Воротняк, В.В. Білоус

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчали показники конденсату видихуваного повітря у дітей, хворих на бронхіальну астму, негоспітальну пневмонію, негоспітальну пневмонію на тлі загострення бронхіальної астми. Показано, що у дітей із пневмонією на тлі загострення бронхіальної астми порівняно із пацієнтами з бронхіальною астмою без пневмонії у конденсаті видихуваного повітря відмічається зниження концентрації загального білка з одночасним підвищенням вмісту продуктів окисної модифікації білків та посилення протеолітичної активності.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, конденсат видихуваного повітря.

## Вступ

Вирішення питання щодо призначення антибактеріальної терапії хворим на бронхіальну астму (БА), у яких загострення захворювання асоціює зі збільшенням температури тіла, викликає певні труднощі [7]. З одного боку, уявлення про те, що тригерами нападу у цих дітей зазвичай виступає вірусна респіраторна інфекція, визначає недоцільність призначення антибактеріальних препаратів. З іншого — клінічні прояви нападу БА на фоні респіраторної інфекції часто співпадають із симптомами і ознаками, які визначаються за бактеріальної інфекції нижніх дихальних шляхів [4,9].

Останнім часом в усіх сферах клінічної медицини підвищується інтерес до вивчення конденсату видихуваного повітря [22], що є одним з перших неінвазивних методів, який можна проводити у дітей та важко хворих пацієнтів [1,19]. Досліджено, що при хворобах дихальної системи в конденсаті видихуваного повітря відмічаються зміни його фізико-хімічних властивостей, дисбаланс кислотно-лужної рівноваги, накопичення оксиду азоту, пероксиду водню, альдегідів, ізопростанів, ейкозаноїдів, цитокінів, електролітів тощо [20].

Слід зазначити, що у літературних джерелах накопичені дані щодо активації перекисного окиснення ліпідів при БА [15], однак активні форми кисню викликають, у першу чергу, перекисне окиснення білків, зокрема плазматичних мембран. Вітчизняні вчені зазвичай досліджували активність перекисного окиснення ліпідів та білків у мембрані еритроцитів та плазмі крові [5], однак дані різних вчених суттєво розходилися: одні дослідники зазначали зростання процесів перекисного окиснення ліпідів та білків при загостренні БА, інші не виявляли відмінностей [10,16]. Знедавна почали з'являтися перші результати дослідження цих процесів у біологічних рідинах на кшталт конденсату видихуваного повітря чи слини, які можна отримати неінвазивним шляхом [2]. Так, при загостренні БА відмічали зростання процесів перекисного

окиснення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів та ізопростанів у конденсаті видихуваного повітря [13], який не відновлювався до рівня здорових дітей навіть у період ремісії БА [12].

Відомо, що перекисне окиснення білків призводить до утворення фрагментованих та агрегованих білкових сполук, які є субстратом для протеолітичних ферментів, що активує протеоліз та сприяє подальшому посиленню деструктивних процесів у вогнищі запалення [6,21]. Водночас протеолітичні ферменти вивільняються при активації нейтрофілів ще у ранній стадії запалення [3], що суттєво посилює процеси протеолізу як у ранній, так і пізній стадіях запального процесу. Наразі розроблені методи дослідження протеолітичної активності за лізисом білкових сполук [11], активністю  $\alpha$ 1-антитрипсину й  $\alpha$ 2-макрोगлобуліну, трипсиноподібної протеолітичної активності, однак більшість досліджень проведено у сироватці крові хворих [8]. Ушкодження тканин призводить до швидкого накопичення великої кількості зруйнованих клітин, що згодом спричинює розвиток місцевої гіпоксії, а в подальшому — альтерацію епітелію слизової оболонки дихальних шляхів [23].

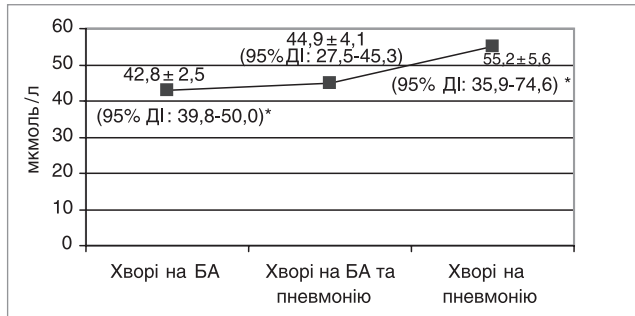
Внаслідок таких запальних змін бронхів порушується цілісність епітелію дихальних шляхів, що може зумовлювати бронхоконстрикторні реакції, оскільки інтактний епітелій здатний руйнувати природні констриктори та продукувати метаболіти, які розслаблюють гладкі м'язи бронхів [14,18]. Відомо, що ендотелій-залежним релаксуючим чинником є оксид азоту, який забезпечує розслаблення гладких м'язів шляхом активації гуанілатциклази. Відмічено, що вміст метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря збільшується при захворюваннях респіраторного тракту, зокрема при БА [17,24].

**Мета** роботи: визначити діагностичні критерії виявлення пневмонії на фоні нападу бронхіальної астми на підставі вивчення показників конденсату видихуваного повітря.

Таблиця 1

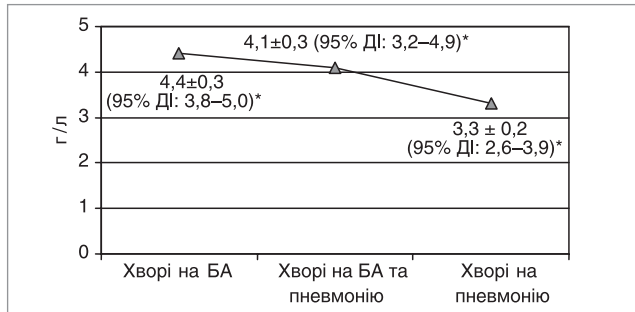
Загальна клінічна характеристика груп порівняння ( $M \pm m$ )

Клінічні групи	К-сть дітей	Хлопчики, %	Сільські мешканці, %	Середній вік, роки
I Хворі на БА	112	73,9 $\pm$ 5,93	58,65 $\pm$ 6,54	11,7 $\pm$ 0,48
II Хворі на БА + пневмонію	15	66,7 $\pm$ 5,51	80,0 $\pm$ 5,71	8,8 $\pm$ 0,71
III Хворі на пневмонію	10	50,0 $\pm$ 5,82	80,0 $\pm$ 6,23	10,7 $\pm$ 1,11
p, НВ – немає відмінностей		НВ	НВ	НВ



Примітка: \* p&lt;0,05

Рис. 1. Вміст оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря дітей



Примітка: \* p&lt;0,05 відносно хворих на пневмонію

Рис. 2. Вміст загального білка в конденсаті видихуваного повітря

## Матеріал і методи дослідження

З метою оптимізації виявлення бактеріальної інфекції дихальних шляхів та обґрунтування призначення антибіотиків у хворих із нападом БА на фебрильному фоні проаналізовані показники конденсату видихуваного повітря у трьох клінічних підгрупах. Першу підгрупу порівняння склали 112 дітей із загостренням БА без ознак інфекції нижніх дихальних шляхів, другу — 15 хворих із загостренням БА та негоспітальною пневмонією і третю підгрупу — 10 пацієнтів із негоспітальною неускладненою пневмонією (табл. 1).

За основними клінічними характеристиками діти груп порівняння суттєво не відрізнялися. Верифікація БА та негоспітальної пневмонії ґрунтувалася на рекомендаціях, представлених у Глобальній ініціативі з бронхіальної астми (GINA — 2002 та наступних її версіях), Міжнародному консенсусі з діагностики та лікування бронхіальної астми та наказах МОЗ України №767 від 25.12.2005 р., №18 від 13.01.2005 р. «Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія» та №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «пульмонологія». Конденсат видихуваного повітря отримували у кількості 1,5–2 мл та визначали біохімічні показники: вміст загального білка за методом О.Н. Lowry

[11]; вміст альдегід- і кетопохідних 2,4-динітрофенілгидразонів за методикою О.Є. Дубініної [11]; протеолітичну активність за К.Н. Веремеєнко [11]; вміст метаболітів оксиду азоту за Н.Л. Ємченко (1994) у модифікації О.І. Гоженко (2002).

## Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки вміст оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря відображає активність запалення дихальних шляхів, очікували неоднозначні величини цього показника у хворих груп порівняння (рис. 1).

Отримані дані дають підстави вважати, що у хворих на пневмонію у конденсаті видихуваного повітря відмічається вірогідно більший вміст метаболітів оксиду азоту, ніж при БА чи її асоціації з пневмонією. Слід зазначити, що частота показників вмісту метаболітів оксиду азоту в конденсаті більше 40 мкмоль/л у групі пацієнтів із БА сягала 47,3% випадків, у підгрупі дітей із пневмонією на фоні загострення БА — 60,0% спостережень та серед пацієнтів із пневмонією — 80% випадків (p>0,05). Так, вміст оксиду азоту у конденсаті видихуваного повітря, більший за 42 мкмоль/л, асоціював з ризиком розвитку пневмонії у цих хворих на рівні [OR=1,67 (95% ДІ: 0,6–5,0)].

Також виявлено зміну показників окислювальної модифікації білків у конденсаті видихуваного повітря у хворих на пневмонію в нападному періоді БА відносно дітей із загостренням останньої, але без запалення паренхіми легень (рис. 2).

Збільшення вмісту загального білка в конденсаті видихуваного повітря у хворих на БА порівняно з дітьми із пневмонією, можливо, пояснювалося розповсюдженням характером запалення у бронхах на противагу локальному запальному процесу, який характерний для пневмонії. Однак з урахуванням 95% довірчого інтервалу, вміст загального білка у конденсаті видихуваного повітря менше 4,8 г/л можна застосовувати як додатковий діагностичний показник наявності пневмонії у хворих на БА, оскільки чутливість даного тесту становила 78,6%, а прогностична цінність негативного результату — 88,9% при СШ 1,4 (95% ДІ: 0,37–5,6).

Встановлено й підвищення вмісту альдегід- і кетопохідних у конденсаті дітей з респіраторними захворюваннями, причому відмічено значне підвищення продуктів окислювальної модифікації білків у конденсаті видихуваного повітря у дітей із негоспітальною пневмонією (табл. 2).

Водночас тільки зниження концентрації АКДНФГ основного характеру менше 54 ммоль/г білка з достатньою прогностичною цінністю негативного результату (86,8%) вказувало на відсутність пневмонії у дітей у нападному періоді БА зі зменшенням ризику [OR=0,67 (95% ДІ: 0,17–2,7)]. Слід зазначити, що, попри збіг середніх величин вмісту в конденсаті видихуваного повітря вказаних хворих АКДНФГ нейтрального характеру, їх концентрація більше 5,5 ммоль/г білка має високу прог-

Таблиця 2

Вміст продуктів окислювальної модифікації білків у конденсаті видихуваного повітря дітей груп порівняння

Клінічна група	К-сть дітей	Продукти окислювальної модифікації білків	
		основного характеру, Е 430 ммоль/г білка	нейтрального характеру, Е 370 ммоль/г білка
Хворі на БА	112	50,9±3,24	5,7±0,30
Хворі на БА + пневмонію	15	52,7±5,30	5,7±0,69
Хворі на пневмонію	10	71,5±7,10	7,9±0,86
p		I,II : III p<0,05	I,II : III p<0,05

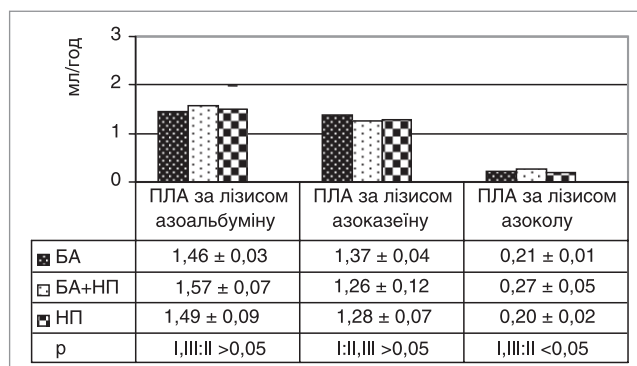


Рис. 3. Протеолітична активність конденсату видихуваного повітря в обстежених дітей

ностичну цінність негативного результату (91,7%) та асоціює з помірним ризиком [OR=2,6 (95% ДІ: 0,6–10,7)] наявності пневмонії у дітей із загостренням БА.

Виявлено й певні зміни протеолітичної активності конденсату видихуваного повітря у хворих із пневмонією на тлі загострення БА порівняно з пацієнтами із загостренням цього захворювання, але без пневмонії (рис. 3).

Встановлено, що у дітей із пневмонією на тлі нападу БА в конденсаті видихуваного повітря відмічалось підвищення протеолітичної активності за лізісом азоальбуміну (низькомолекулярні білки) та азоколу (лізис колагену клітин) із одночасним її зниженням за лізісом азоказеїну (виськомолекулярні білки) відносно пацієнтів I підгрупи. Так, серед хворих на БА дітей протеолітична активність за лізісом азоальбуміну в конденсаті, що перевищував 1,56 мл/год, відмічалась у 30,8% випадків, серед пацієнтів із гострою пневмонією на фоні нападу БА — у 57,1% спостережень (рф<0,05). Вказана протеолітична активність за лізісом азоальбуміну в конденсаті видихуваного повітря асоціювала із ризиком наявності пневмонії у дітей із нападом БА [СШ=2,2 (95% ДІ: 0,46–10,4)] та з високою прогностичною цінністю негативного результату (94,2%) свідчила про її відсутність за умови негативного результату.

Відмічено, що у дітей із поєднанням загострення БА з пневмонією протеолітична активність за лізісом азоказеїну була суттєво нижчою, ніж у хворих з нападом БА, але без супутньої пневмонії. Зниження протеолітичної активності за лізісом азоказеїну в конденсаті видихуваного повітря менше 1,28 мл/год вказувало на високий ризик наявності пневмонії у хворих із загостренням БА [OR=6,9 (95% ДІ: 1,2–38,3)]. Цей показник виправдано застосовувати як додатковий діагностичний тест по виявленню пневмонії у хворих на БА, оскільки він має високу ПЦНР (97%) та помірні чутливість (71%) і специфічність (73%).

Протеолітична активність за лізісом азоколу суттєво підвищувалась у хворих на пневмонію на фоні загострення БА порівняно із пацієнтами із нападом БА, але без пневмонії. Відмічено, що серед дітей із супутньою пневмонією підвищення протеолітичної активності за лізісом азоколу, більшої за 0,28 мл/год, визначалося у 33,3% випадків, а у дітей з нападом БА, але без пневмонії, — тільки у 8,9% спостережень. Вказана активність лізису азоколу в конденсаті видихуваного повітря характеризувала високий ризик наявності пневмонії у дітей на фоні нападу БА [СШ=5,1 (95% ДІ: 0,8–33,2)]; [OR=4,2 (95% ДІ: 1,1–16,0)]; AR=17,0%.

## Висновки

1. У дітей із пневмонією на тлі загострення БА порівняно із пацієнтами з БА без пневмонії у конденсаті видихуваного повітря відмічається зниження концентрації загального білка з одночасним підвищенням вмісту продуктів окисної модифікації білків та посилення протеолітичної активності.

2. Підвищення протеолітичної активності за лізісом азоколу в конденсаті видихуваного повітря більше 0,28 мл/год при підозрі на наявність пневмонії у хворих з нападом БА вказує на вірогідний ризик пневмонії (СШ=5,1; 95% ДІ: 0,8–33,2) і підтверджує цей діагноз із високою специфічністю (91,1%) і прогностичною цінністю негативного результату тесту (94,7%).

## ЛІТЕРАТУРА

- Анаев Э. Х. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы) / Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонолог. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 57–66.
- Атеросклероз и окислительные процессы. Новые способы оценки окислительной модификации белков / Ю. И. Рагино, В. А. Баум, Я. В. Полонская [и др.] // Бюл. СО РАМН. — 2006. — № 4 (122). — С. 67–73.
- Веремеенко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. — К.: Здоров'я, 1988. — 176 с.
- Волосовец А. П. К вопросу о комбинированной терапии острых заболеваний бронхолегочной системы в практике стационарной педиатрии / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов // Совр. педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 27–30.
- Губский Ю. И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (Обзор литературы) [Електр. ресурс] / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.]. — Режим доступа: [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2005/05\\_3\\_2.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2005/05_3_2.htm). — Название с экрана.
- Кленова Н. А. Биохимия патологических состояний / Н. А. Кленова. — Самара: Самарский ун-т, 2006. — 216 с.
- Лапшин В. Ф. Критерии и сложности диагностики бронхиальной астмы у детей / В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманец // Здоров'я України. — 2007. — № 5 (1). — С. 40–41.
- Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен // Бук. мед. вісн. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 156–158.
- Охотникова Е. Н. Бактериальная сенсibilизация детей с инфекционно-зависимыми острыми и хроническими бронхообструктивными заболеваниями и эффективностью применения ровамицина в комплексной терапии / Е. Н. Охотникова, Г. А. Гайдучик // Совр. педиатрия. — 2008. — № 5 (22). — С. 65–68.
- Оценка процессов окислительной модификации белков нейтрофилов и эритроцитов в условиях окислительного стресса / Т. В. Жаворонков, Е. А. Степовая, Г. В. Петина [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 12. — С. 20–23.
- Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії БДМА / В. М. Магальас, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий [та ін.]. — Чернівці: БДМА, 2001. — 42 с.
- Яценко Ю. Б. Біомаркери гострого ушкодження легень у новонароджених при асфіксії / Ю. Б. Яценко // Бук. мед. вісн. — 2006. — Т. 10, № 3. — С. 101–104.
- Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Corradi, I. Rubinstein, R. Andreoli [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 1380–1386.
- Baraldi E. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001 / E. Baraldi, J. C. de Jongste // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20. — P. 223–237.

15. Biomarkers of oxidative damage in human disease / I. Dalle-Donne, R. Rossi, R. Colombo [et al.] // *Clinical Chemistry*. — 2006. — Vol. 52. — P. 601–623.
16. Boots A. W. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / A. W. Boots, G. R. M. M. Haenen, A. Bast // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 14–27.
17. Breath condensate ammonium is lower in children with chronic asthma / G. MacGregor, S. Ellis, J. Andrews [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 271–276.
18. Brightling C. E. Location, location, location: microlocalisation of inflammatory cells and airway dysfunction / C. E. Brightling, I. D. Pavord // *Thorax*. — 2004. — Vol. 59. — P. 734–735.
19. Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. — 2006. — Vol. 3. — P. 131–145.
20. Kharitonov S. A. Exhaled markers of pulmonary disease / S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163, № 7. — P. 1693–1722.
21. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease / I. D. Pavord, S. S. Birring, M. Berry [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 884–888.
22. Muylem A. Early detection of chronic pulmonary allograft dysfunction by exhaled biomarkers / A. Muylem, C. Knoop, M. Estenne // *Am. J. Respir. Crit. Care Medicine*. — 2007. — Vol. 175. — P. 731–736.
23. Oxidative stress in lung epithelial cells from patients with idiopathic interstitial pneumonias / K. Kuwano, N. Nakashima, I. Inoshima [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21. — P. 232–240.
24. Silkoff P. Non-invasive monitoring of airway inflammation with a focus on exhaled nitric oxide / P. Silkoff // *Business Briefing: US Respir. Care*. — 2005. — Vol. 1. — P. 1–8.

#### ДИАГНОСТИКА ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

*Т.М. Воротняк, В.В. Белоус*

**Резюме.** Изучали показатели конденсата выдыхаемого воздуха у детей, больных бронхиальной астмой, негоспитальной пневмонией, негоспитальной пневмонией на фоне обострения бронхиальной астмы. Показано, что у детей с пневмонией на фоне обострения бронхиальной астмы по сравнению с детьми с бронхиальной астмой без пневмонии в конденсате выдыхаемого воздуха отмечается снижение концентрации общего белка с одновременным повышением содержания продуктов окислительной модификации белков и усиление протеолитической активности.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, конденсат выдыхаемого воздуха.

#### DIAGNOSIS OF PNEUMONIA IN CHILDREN DURING ACUTE BRONCHIAL ASTHMA INDICATORS BY EXHALED BREATH CONDENSATE

*T.M. Vorotniak, V.V. Bilous*

**Summary.** We studied the performance of exhaled air condensate in children with bronchial asthma, community acquired pneumonia, community acquired pneumonia against a background of worsening asthma. It is shown that in children with pneumonia against a background of worsening asthma compared to children with asthma without pneumonia in exhaled breath condensate marked decrease in total protein concentration with simultaneous increase of the content of products of oxidative modification of proteins and increased proteolytic activity.

**Key words:** children, bronchial asthma, exhaled breath condensate.

## НОВОСТИ

### Недостаток витамина С влияет на развитие мозга ребенка

Ученые копенгагенского университета обнаружили, что дефицит витамина С у матери во время беременности может оказать значительно воздействие на развитие мозга у ребенка. Причем после рождения исправить этот дефект будет уже невозможно. Это новое исследование еще раз доказывает, насколько важно будущей маме соблюдать диету, чтобы ребенок родился здоровым.

Витамин С играет важную роль в развитии мозга ребенка. Он необходим также для формирования белка, кровеносных сосудов, коллагена. Кроме того, повышает иммунитет и помогает тканям быстрее восстанавливаться после повреждений.

Большое содержание витамина С в цитрусовых и других овощах и фруктах. Самое же высокое его содер-

жание в красном перце и гуаве. Так, всего лишь 100-граммовая порция красного перца обеспечит вас 242 мг витамина.

Так же высокое содержание витамина С наблюдается в темных, зеленых листовых овощах. Но для обеспечения организма необходимым количеством витамина нужно позаботиться, чтобы он еще и хорошо усваивался. Курение и потребление алкоголя в значительной степени сокращают содержание витамина С в организме.

Не стоит сразу стараться употребить большое количество продуктов, содержащих витамин, это может вызвать раздражение кишечника, лучше употреблять его небольшими количествами в течение всего дня.

**Источник:** <http://medexpert.org.ua>